

# Suprimun®

## Micofenolato de Mofetilo

250 mg. Cápsulas duras.  
500 mg. Comprimidos recubiertos.

Vía oral. venta bajo receta.  
INDUSTRIA URUGUAYA

iclos

### COMPOSICIÓN

**Cada cápsula dura de Suprimun® 250 mg contiene:** Micofenolato de mofetilo 250 mg; Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Estearato de magnesio.  
**Cada comprimido recubierto de Suprimun® 500 mg contiene:** Micofenolato de mofetilo 500 mg; Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Estearato de magnesio, Opadry II Blanco.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo.  
Clasificación ATC: L04AA06

### INDICACIONES

Suprimun®, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en pacientes adultos, niños y adolescentes de 2 a 18 años trasplantados con riñones, corazón o hígado alogénicos.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### Mecanismo de acción

Micofenolato de mofetilo (MMF) es el éster 2-morfolinoetilico del MPA (ácido micofenólico). MPA es un inhibidor reversible, potente, selectivo y no competitivo de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), y por lo tanto inhibe la síntesis de *ново* del nucleótido guanosina sin incorporarse al ADN. Dado que los linfocitos B y T son fundamentalmente dependientes para su proliferación de la síntesis de *ново* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas, el MPA tiene efectos citostáticos más potentes sobre los linfocitos que en otras células.

### FARMACOCINÉTICA

#### Absorción

Después de la administración oral, MMF tiene una rápida y amplia absorción; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de MMF está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media de MMF por vía oral comparado con el MMF intravenoso (basado en el área bajo la curva ABC del MPA) es del 94%. Los alimentos no tuvieron ningún efecto sobre el alcance de la absorción (ABC del MPA) de MMF cuando se administró a dosis de 1,5 g, dos veces por día, a pacientes con trasplantes renales. Sin embargo, la C<sub>max</sub> del MPA disminuyó un 40% en presencia de alimentos. MMF no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral.

#### Distribución

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6-12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del ABC del MPA del orden del 40%, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97%.

#### Metabolismo

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuroniltransferasa (isoforma UGT1A9), para formar el glucurónido fenólico inactivo del MPA (MPAG). *In vivo*, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática. También se forma secundariamente acilglucurónido (ACMPAG). El ACMPAG tiene actividad farmacológica y se sospecha que es responsable de alguno de los efectos adversos de MMF (diarrea, leucopenia).

#### Excreción

Cantidades despreciables de la droga se excretan como MPA en la orina (< 1% de la dosis). MMF radiomarcado administrado oralmente es recuperado totalmente: 93% en orina y 6% en heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87%) se excreta en orina como MPAG.

A concentraciones clínicas habituales, el MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis.

Sin embargo, a elevadas concentraciones plasmáticas de MPAG (> 100 mcg/ml), pequeñas cantidades de MPAG se eliminan.

Los secuestradores de ácidos biliares, tales como la colestiramina, reducen el ABC de MPA por interferencia de la circulación enterohepática del medicamento (ver **SOBREDOSIFICACIÓN**).

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.

En el período postrasplante temprano (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del ABC del MPA aproximadamente un 30% más bajo y una C<sub>max</sub> aproximadamente un 40% más baja que en el período postrasplante tardío (3 a 6 meses posteriores al trasplante).

### POBLACIONES ESPECIALES

#### Insuficiencia renal

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular< 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el valor medio del ABC para el MPA plasmático fue de un 28-75 % superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del ABC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3-6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de MMF en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

#### Retraso de la función renal del injerto

En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del ABC <sup>(0-12)</sup> del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del ABC <sup>(0-12)</sup> del MPAG fue 2-3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de MMF.

#### Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

#### Población Pediátrica

Se han evaluado los resultados farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 2 y 18 años), tratados dos veces al día con 600 mg/m<sup>2</sup> de MMF administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del ABC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de MMF dos veces al día, en los períodos postrasplante inicial y tardío. Los valores del ABC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los períodos postrasplante inicial y tardío.

#### Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de MMF en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

#### Pacientes que toman anticonceptivos orales

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con MMF (**ver PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos**). En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no utilizaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente MMF (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de MMF sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Suprimun® debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente calificados en trasplantes.

#### Posología

##### Uso en trasplante renal

###### Adultos

El inicio de la administración de Suprimun® por vía oral se debe realizar en las 72 horas siguientes al trasplante. Se recomienda una dosis de 1 g administrada por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total= 2 g) en pacientes sometidos a trasplante renal.

###### Población pediátrica de 2 a 18 años

La dosis recomendada de Suprimun® es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup>, deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m<sup>2</sup>. Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una mayor frecuencia en este grupo de edad (ver **REACCIONES ADVERSAS**), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario una reducción de la dosis temporal o la interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

###### Población pediátrica < 2 años

Los datos de seguridad y eficacia en niños menores de 2 años son limitados. Estos son insuficientes para realizar una recomendación posológica y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

##### Uso en trasplante cardíaco

###### Adultos

El inicio de la administración de Suprimun® por vía oral se debe realizar en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es de 1,5 g administrada por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total: 3 g).

###### Población pediátrica

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos sometidos a trasplante cardíaco.

##### Uso en trasplante hepático

###### Adultos

Se debe administrar Micofenolato de mofetilo intravenoso durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará la administración de Suprimun® oral, tan pronto como ésta sea tolerada. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrada 2 veces por día (dosis diaria total: 3 g).

###### Población pediátrica

No hay datos disponibles en pacientes pediátricos sometidos a trasplante hepático.

##### Uso en poblaciones especiales

###### Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada en pacientes y edad avanzada es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g administrados dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

###### Insuficiencia renal

En pacientes sometidos a insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), se deben evitar dosis superiores a 1 g administrado dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el posoperatorio (ver **FARMACOCINÉTICA**). No hay datos disponibles en pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

###### Insuficiencia hepática grave

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático. No hay información disponible en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

###### Tratamiento durante episodios de rechazo

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del MMF. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Suprimun®. No hay fundamentos para ajustar la dosis de Suprimun® tras el rechazo del corazón trasplantado. No hay datos farmacocinéticos disponibles durante el rechazo del hígado trasplantado.

### FORMA DE ADMINISTRACIÓN

#### Administración oral

*Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el fármaco*

Dado que en estudios en ratas y conejos, MMF mostró tener efectos teratogénicos, los comprimidos de Suprimun® no deben romperse, triturarse o cortarse y las cápsulas de Suprimun® no se deben abrir o triturar. Evite la inhalación del polvo contenido en las cápsulas de Suprimun® así como el contacto directo sobre la piel o mucosas. Si el contacto sucediera, se debe lavar la zona afectada con abundante agua y jabón; los ojos se deben lavar con agua corriente.

### CONTRAINDICACIONES

- Se han observado reacciones alérgicas a MMF (ver **REACCIONES ADVERSAS**), por lo tanto, no se debe administrar en pacientes con hipersensibilidad al Micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes incluidos en **COMPOSICIÓN**.
- No se debe administrar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver **PRECAUCIONES**).
- No se debe comenzar el tratamiento con MMF en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo. (ver **PRECAUCIONES**).
- No se debe utilizar MMF en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante (ver **PRECAUCIONES**).
- No se debe administrar MMF en mujeres en período de lactancia (ver **PRECAUCIONES**).

### ADVERTENCIAS

#### Neoplasias

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, incluyendo MMF con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, particularmente en la piel (ver **REACCIONES ADVERSAS**). El riesgo parece estar más relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión que con el uso de un fármaco específico. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la radiación ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y el empleo de protector solar con factor de protección alto.

#### Infecciones

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo MMF, tienen un riesgo elevado de padecer infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones están a menudo relacionadas con una elevada carga de inmunosupresión total, y pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales que los médicos deben tener en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos con deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

En los pacientes que reciben MMF en combinación con otros inmunosupresores, se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes. En algunos de estos casos, la sustitución de MMF por un inmunosupresor alternativo, ha dado lugar a que los niveles de IgG en suero vuelvan a la normalidad. A los pacientes en tratamiento con MMF, que desarrollan infecciones recurrentes, se les deben controlar las inmunoglobulinas séricas. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, se debe considerar una acción clínica apropiada, teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en los linfocitos T y B.

Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron MMF en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de Micofenolato de mofetilo por otro inmunosupresor ha dado como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda que se monitoreen a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

#### Sangre y sistema inmunitario

Se debe monitorear a los pacientes en tratamiento con MMF debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio MMF, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con MMF se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año. Se debe interrumpir o finalizar el tratamiento con MMF si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1,3 x 10<sup>3</sup>/µl).

En pacientes tratados con MMF en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de Aplasia Eritrocitaria Pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cual Micofenolato de mofetilo induce AEP. La AEP se puede resolver mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con MMF. Cualquier cambio en el tratamiento con MMF, se debe llevar a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con MMF que notifiquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas no esperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con MMF las vacunas pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos**). Se debe considerar la vacunación contra la gripe.

#### Gastrointestinal

Se ha asociado Micofenolato de mofetilo con un aumento en la incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. MMF se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenolato de mofetilo es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por lo que, se debe evitar su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) como es el caso de los Síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

### PRECAUCIONES

#### Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor riesgo de eventos adversos como ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con MMF. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento o durante los 90 días siguientes a la interrupción del tratamiento con MMF.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### Test de laboratorio

En los pacientes tratados con MMF se deben realizar hemogramas completos semanalmente durante el primer mes, dos veces por mes en el segundo y tercer mes de tratamiento, y luego una vez por mes durante el primer año.

#### Interacción con otros medicamentos

Se debe actuar con precaución cuando se cambie la terapia de combinación de los regímenes que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como por ejemplo ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como sirolimus, belatacept o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos de otras clases que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA, por ejemplo colestiramina, debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de MMF.

No se recomienda administrar MMF al mismo tiempo que azatioprina, ya que no se ha estudiado su administración concomitante.

No se ha establecido el balance riesgo/beneficio de MMF en combinación con tacrolimus o sirolimus (ver más adelante).

#### Aciclovir

Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administró con MMF que cuando se administró aciclovir solo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumento del MPAG entorno al 8%) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que MMF y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir, compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

#### Antídotos con hidróxido de magnesio y aluminio

Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antídotos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con MMF. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con MMF que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con MMF que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antídotos porque la disminución en la exposición cuando MMF se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando MMF se administra con inhibidores de la bomba de protones.

#### Colestiramina

Después de la administración de dosis únicas de 1,5 g de MMF a voluntarios sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina tres veces por día, durante 4 días, el ABC del MPA disminuyó aproximadamente un 40%. Se debe tener precaución en la administración concomitante de MMF con colestiramina, debido a su potencial para reducir la eficacia de MMF.

#### Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática

Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que puedan interferir con la circulación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de MMF.

#### Ciclosporina A

La farmacocinética de ciclosporina A no experimenta variaciones debidas a MMF. Sin embargo, si cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del ABC del MPA en torno al 30%. La ciclosporina A interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con MMF y ciclosporina A, comparado con pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de MMF. Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la ciclosporina A por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

#### Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y MMF dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del MPA. Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de UGT1A9. No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman MMF con o sin telmisartán como medicación concomitante.

#### Ganciclovir

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de MMF oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de MMF (ver **FARMACOCINETICA**) y de ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y de ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario un ajuste de la dosis de MMF. Se deben considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con MMF y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

#### Anticonceptivos orales

La farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de MMF.

#### Rifampicina

En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de MMF y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (ABC <sub>0-12</sub>). Se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de MMF en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

#### Sevelamer

En la administración concomitante de sevelamer con MMF, disminuyó la C<sub>max</sub> del MPA y el ABC <sup>(0-12h)</sup> en un 30% y 25% respectivamente, sin consecuencias clínicas (esto es, rechazo del injerto). Sin embargo, se recomienda administrar MMF al menos una hora antes o tres horas después de la administración de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. No hay datos disponibles de MMF con otros quelantes de fosfato que no sea sevelamer.

#### Trimetoprima / Sulfametoxazol

No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

#### Norfloxacina y Metronidazol

En voluntarios sanos no se ha observado interacción con metronidazol por la administración concomitante de MMF con norfloxacina o con metronidazol por separado. Sin embargo, norfloxacina y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una única dosis de MMF.

#### Ciprofloxacina y Amoxicilina más Ácido Clavulánico

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de MPA se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global al MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de MMF. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto período tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

#### Tacrolimus

En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con MMF y tacrolimus, el ABC y la C<sub>max</sub> del MPA no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el ABC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de MMF (1,5 g dos veces al día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes sometidos a trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por MMF.



Otras interacciones

La administración conjunta de probenecid y MMF en monos eleva al triple el valor del ABC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

Vacunas de organismos vivos

Las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida (ver **ADVERTENCIAS**).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado únicamente en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

MMF está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces.

Dado el potencial genotóxico y teratogénico de MMF, las mujeres en edad fértil deben utilizar simultáneamente dos métodos fiables de anticoncepción antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizar el tratamiento con MMF, a no ser que la abstinencia sea el método anticonceptivo elegido. Se recomienda el uso de preservativos en varones sexualmente activos durante el tratamiento y al menos 90 días después de interrumpir el tratamiento. El uso de preservativo aplica tanto para los varones con capacidad reproductiva como a los sometidos a una vasectomía, porque los riesgos asociados con la transmisión de fluido seminal también se presentan en varones que se han sometido a una vasectomía. Además, se recomienda a las parejas femeninas de los pacientes varones utilizar anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante un total de 90 días después de la última dosis de MMF.

**Embarazo**

MMF está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo. Los pacientes mujeres y hombres en edad fértil deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas al inicio del tratamiento y deben ser asesores sobre la prevención y la planificación del embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con MMF, las mujeres en edad fértil se deben realizar una prueba de embarazo para descartar la exposición accidental del embrión a Mico-fenolato. Se recomiendan dos pruebas de embarazo en suero o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml; la segunda prueba se debe realizar 8-10 días después de la primera e inmediatamente antes de empezar el tratamiento con MMF. Se deben repetir las pruebas de embarazo según se requiera clínicamente (p.ej. después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados de todas las pruebas de embarazo se deben analizar con la paciente. Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

Mico-fenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo; • Se han notificado abortos espontáneos en un 45 a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a MMF, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al MMF. • Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 al 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a MMF durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al MMF).

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a MMF en combinación con otros inmunosupresores. Las siguientes malformaciones se notificaron con más frecuencia:

- Anomalías del oído (p. ej. anomalía en la formación o carencia del oído externo/medio), atresia del conducto auditivo externo
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario
- Anomalías del ojo (p. ej. coloboma)
- Malformaciones de los dedos (p. ej. polidactilia, sindactilia)
- Malformaciones traqueo-esofágicas (p. ej. atresia de esófago)
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bifida
- Anomalías renales.

Además ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

- Microftalmia
- Quiste congénito de plexo coroideo
- Agenesia del septum pellucidum
- Agenesia de nervio olfatorio

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver **Datos de toxicidad preclínica**).

**Lactancia**

En ratas lactantes se ha demostrado que MMF se excreta en la leche. Se desconoce si esta sustancia se excreta en la leche humana. MMF está contraindicado en mujeres durante el período de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al MMF en niños lactantes (ver **CONTRAINDICACIONES**).

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

En modelos experimentales, MMF no fue carcinogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente de 2 a 3 veces la exposición sistémica (ABC o C<sub>max</sub>) observada en pacientes sometidos a trasplante renal a la dosis clínica recomendada de 2 g/día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (ABC o C<sub>max</sub>) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/día. Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que MMF tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p. ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

MMF no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg/kg/día. La exposición sistémica a esta dosis representa de 2-3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg/kg/día causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

En los estudios de teratogénesis se produjeron resorcciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg/kg/día (incluyendo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg/kg/día (incluyendo anomalidades cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco.

Los sistemas hematopoyético y linfoide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con MMF en rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a las dosis recomendadas. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de MMF parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de más relevancia para la población de pacientes (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR Y UTILIZAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas descriptas indican que es improbable tal efecto.

REACCIONES ADVERSAS

Las principales reacciones adversas asociadas con la administración de MMF en combinación con ciclosporina y corticosteroides incluyen diarrea, leucopenia, sepsis, vómitos y se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infecciones (ver **ADVERTENCIAS**).

Neoplasias malignas

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyen MMF tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver **ADVERTENCIAS**). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6% de los pacientes que recibían MMF (2 g o 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6% de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1% de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas

Todos los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas; este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver **ADVERTENCIAS**). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con MMF (2 g o 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores, detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candidia mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5%.

Población pediátrica

En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de 2 a 18 años, a los que se les administró 600 mg/m<sup>2</sup> de MMF dos veces al día por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de MMF dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarrea, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben MMF como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

Otras reacciones adversas

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con MMF, notificadas en ≥ 1/10 y en 1/100 a < 1/10 de los pacientes tratados con MMF en los ensayos clínicos controlados de pacientes sometidos a trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.

**Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con MMF en ensayos clínicos renales, cardíacos y hepáticos cuando se administró en combinación con ciclosporina y corticosteroides.**

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican dentro de cada intervalo de frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, moqueo
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer de piel, tumor benigno de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonia, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia cutánea, sarpullidos, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso

Nota: 501 (2 g diarios de MMF), 289 (3 g diarios de MMF) y 277 (2 g diarios de MMF intravenoso)/3 g diarios de MMF oral) pacientes fueron tratados en ensayos fase III para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático respectivamente.

EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN

Los tipos de reacciones adversas, notificadas tras la comercialización de MMF, son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación se describen reacciones adversas al fármaco adicionales, notificadas tras la comercialización, con las frecuencias correspondientes si se conocen, dentro de paréntesis.

Trastornos gastrointestinales

Hiperplasia gingival (≥ 1/100 a < 1/10), colitis (incluida la colitis por citomegalovirus) (≥ 1/100 a < 1/10), pancreatitis (≥ 1/100 a < 1/10) y atrofia de las vellosidades intestinales.

Infecciones

Infecciones graves con riesgo para la vida incluyendo meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infección micobacteriana atípica.

Se han notificado casos de nefropatía asociadas al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociadas al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo MMF.

Se han notificado agranulocitosis (≥ 1/1000 a < 1/100) y neutropenia en algunos pacientes, por lo que se aconseja monitorear regularmente a los pacientes en tratamiento con MMF (ver **ADVERTENCIAS**). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con MMF, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de Aplasia Eritrocitaria Pura (AEP) en pacientes tratados con MMF (ver **ADVERTENCIAS**).

En pacientes tratados con MMF se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden mostrar una "desviación a la izquierda" en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con MMF.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes expuestas a MMF, principalmente en el primer trimestre (ver **PRECAUCIONES**).

Trastornos congénitos

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas en hijos de pacientes expuestas a MMF en combinación con otros inmunosupresores (ver **PRECAUCIONES**).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con MMF en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales. También se han notificado casos de bronquiectasias en niños y adultos (frecuencia no conocida).

Trastornos del sistema inmune

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes en tratamiento con MMF en combinación con otros inmunosupresores (frecuencia no conocida).

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos de sobredosis con MMF en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se cree que una sobredosis de MMF posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver **ADVERTENCIAS**). Si se desarrolla neutropenia, se debe interrumpir o reducir la dosis de MMF (ver **ADVERTENCIAS**).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodilísis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la recirculación enterohepática del fármaco (ver **PRECAUCIONES**).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777  
Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

**Suprimun®/ MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 mg, Cápsulas duras:** Envases conteniendo 50 y 100 cápsulas duras de 250 mg.

**Suprimun®/ MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 mg, Comprimidos Recubiertos:** Envase conteniendo 50 comprimidos recubiertos de 500 mg.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

REPORTE ANTE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS.

Ante sospecha de reacciones adversas puede informar a GEMABIOTECH S.A.U. llamando en forma gratuita al 0-800-888-0009 o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@gemabiotech.com

Asimismo, ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.  
Certificado N°: 58684

**Elaborado por:** Iclós Uruguay S.A., Boulevard Artigas 3896, Montevideo, República Oriental del Uruguay.

Representante exclusivo en la República Argentina:

GEMABIOTECH S.A.U.

Marcelo T. de Alvear 2289, C1122AAI, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Dirección Técnica:** Adriana Carey, Farmacéutica